

妊娠時の血圧値と将来の生活習慣病発症との 関連性についての研究

(研究助成金 60万円)

代表研究者 弘前大学産科婦人科学講座

飯野香理

【研究の背景】

妊娠高血圧症候群（preeclampsia）などの周産期合併症を妊娠中に発症した女性が将来高率に心血管疾患を発症することが、これまで複数の疫学研究で示されている^[1-7]。例えば、2001年にGordonらが発表した大規模な疫学調査では妊娠中にpreeclampsia、早産の既往がある女性は、虚血性心疾患で死亡する確率がそれぞれ1.8倍、2.2倍上昇すると報告している^[1]。このように、周産期合併症とその後の心血管疾患との関連性はほぼ確立された事実として存在するが、その因果関係については諸説述べられているが現在一定の見解を得るには至っていない。Sattarらの説によると、周産期合併症を発症する女性はもともと心血管疾患のリスクファクターを多く有しており、循環動態や代謝が劇的に変化する妊娠中にこれらのリスクが顕在化するのではないかと指摘している^[5]。他の報告においても、妊娠が将来の心血管疾患に対する「ストレステスト」の役割を担っているのではないかとの指摘が散見される^[5,8]。もし、この説が正しければ妊娠によって多くの女性とそのリスクを明らかにすることができる。しかし、周産期合併症はあくまで母児の予後に着目して設定されており、その発症頻度も約1割と心血管疾患の発症率と大きな隔りがある。

そこで、我々は妊娠中の血圧値が将来の心血管疾患発症において、有用なパラメーターとなり得るのではないかと推定し、この仮説を検討するために中高年女性から過去の母子健康手帳を収集することによって後方視的に検討を行った。

【研究方法】

本研究は弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て行っている。また、研究協力者には研究の十分な説明を事前に行い、書面にて同意を得ている。収集された情報は厳重に管理され情報漏洩を防止している。

1) 対象者

本研究は2011年度より開始し、青森県弘前市で行われている一般住民を対象とした検診を実施している施設のうち、協力の得られた2箇所（岩木町文化センター、弘前総合保健センター）で情報収集を行った。事前に、検診参加者に対して書面にて母子手帳の持参を依頼し、研究協力者に対して検診当日にアンケート調査及び母子手帳のデータ収集を行った。

2014年6月までデータ収集を行い、642名の女性から1223冊の母子手帳を回収した。642名の女性のうち、下記の6項目を満たす584名を解析対象者とした。なお、複数の母子手帳を持参した例においてはより長期的経過を観察するために最も過去の妊娠記録をデータとして採用した。

- ① 単胎であること。
- ② 初産。
- ③ 検診時の年齢が40歳以上。
- ④ 母子手帳に血圧値が5回以上記載されている。
- ⑤ 分娩から検診まで5年以上経過している。
- ⑥ 妊娠前に心血管疾患を発症していない。

2) 統計解析

解析対象者584名の母子手帳記録より、妊娠高血圧症候群（PIH, preeclampsia）の診断基準を満たす20名を「妊娠高血圧症候群（PIH）既往者」とした。PIHは妊娠中血圧値が高値となり、また既にその後の心血管疾患との関連性が明らかにされているので、この20名を除く564名の妊娠中の血圧値を解析対象とした。564名の母子手帳に記載された全妊娠期間、妊娠中期、妊娠後期における収縮期血圧値（SBP: systolic blood pressure）及び拡張期血圧値（DBP: diastolic blood pressure）の各平均値を対象者毎に算出した。妊娠初期については血圧値の記載がない場合が多かったので解析を行わなかった。また、分娩時における非妊娠時の血圧値として産褥一ヶ月検診時に記載されている血圧値を参考値として採用した。アウトカムは心血管疾患の主なリスク要因である「高血圧症」及び「脂質異常症」とし、検診時に加療歴を聞き取り式アンケートにて情報収集した。

妊娠中の血圧値と「高血圧症」及び「脂質異常症」に対するオッズ比及び95%信頼区間をロジスティック回帰分析にて算出した。なお、多変量解析においては、検診時の年齢、body mass index、喫煙歴、飲酒歴、分娩年齢及び分娩回数を解析に加えて補正した。

統計ソフトにはSPSS ver.19を用い、有意水準は5%とした。

【結 果】

解析対象者の背景を表1に示す。検診時の平均年齢は53.1歳、分娩時の平均年齢は26.4歳であった。分娩から検診時までの平均観察期間は26.7年であった。アウトカムとした検診時点での「高血圧症」及び「脂質異常症」の内服加療者はそれぞれ102名（17.5%）、99名（17.0%）であった。妊娠、分娩時の情報では早産が17例（2.9%）、低出生体重児が32名（5.5%）であり、対象者のほとんどが正常の妊娠、分娩経過を経ていた。単変量解析の結果では多くの因子が「高血圧症」及び「脂質異常症」に対して有意な関連性を示した（表2）。しかし、多変量解析では、「高血圧症」に対しては全周期におけるDBP、中期DBPのみが有意な関連性を示し、「脂質異常症」に対しては全周期におけるDBP、中期DBP、後期DBPのみが有意な関連性を示した（表3）。

表1 対象者背景

観察期間（年）	26.7±11.1
検診時のデータ	
出産回数	2.2±0.8
年齢（歳）	53.1±9.8
Body mass index (kg/m ²)	22.7±3.2
喫煙	48 (8.2%)
高血圧症	102 (17.5%)
脂質異常症	99 (17.0%)
妊娠・分娩時のデータ	
分娩年齢（歳）	26.4±11.1
分娩週数（週）	
< 37	17 (2.9%)
≤ 37	567 (97.1%)
1500-1999	3 (0.5%)
2000-2499	28 (4.8%)
≤ 2500	552 (94.5%)
Pregnancy induced hypertension (PIH)	20 (3.4%)
Preeclampsia	8 (1.4%)
Gestational hypertension	8 (1.4%)
Superimposed preeclampsia	4 (0.7%)

表 2 妊娠時の血圧値とその後の「高血圧症」「脂質異常症」との関連性（単変量解析結果）

	高血圧症			脂質異常症		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
SBP(全周期)	1.034	1.003-1.066	0.029	1.029	1.000-1.059	0.053
中期SBP	1.027	1.001-1.054	0.042	1.023	0.998-1.049	0.073
後期SBP	1.033	1.004-1.063	0.027	1.028	1.000-1.057	0.048
DBP(全周期)	1.048	1.010-1.087	0.012	1.043	1.007-1.081	0.018
中期DBP	1.044	1.013-1.077	0.006	1.029	0.999-1.060	0.054
後期DBP	1.035	1.001-1.071	0.046	1.046	1.010-1.082	0.008
産褥SBP	0.999	0.992-1.006	0.852	0.999	0.993-1.006	0.878
産褥DBP	1.037	1.010-1.065	0.008	1.035	1.008-1.062	0.011

表 3 妊娠時の血圧値とその後の「高血圧症」「脂質異常症」との関連性（多変量解析結果）

	高血圧症			脂質異常症		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
SBP(全周期)	1.027	0.992-1.064	0.136	1.019	0.985-1.053	0.277
中期SBP	1.022	0.992-1.053	0.147	1.015	0.986-1.044	0.313
後期SBP	1.027	0.993-1.061	0.125	1.019	0.988-1.052	0.232
DBP(全周期)	1.051	1.007-1.096	0.021	1.046	1.004-1.088	0.030
中期DBP	1.050	1.015-1.085	0.005	1.035	1.003-1.069	0.034
後期DBP	1.033	0.993-1.075	0.108	1.046	1.007-1.086	0.021
産褥SBP	0.999	0.987-1.011	0.820	0.999	0.990-1.008	0.834
産褥DBP	1.024	0.995-1.054	0.105	1.019	0.991-1.047	0.183

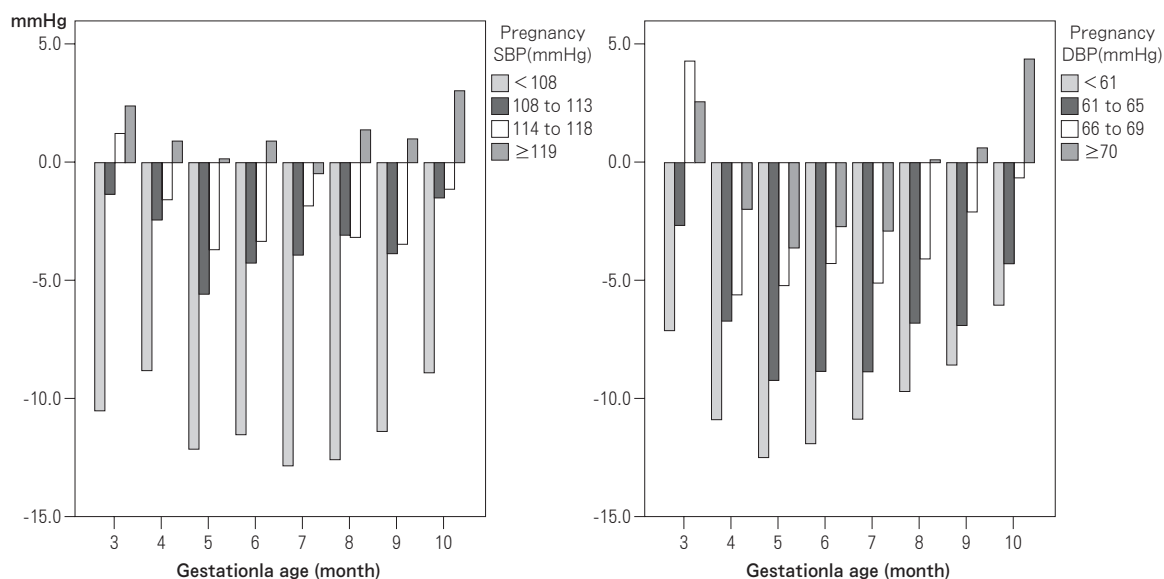
次に、全周期における妊娠中の収縮期及び拡張期血圧の平均値より4分位で4群間に分け、同様にその後の「高血圧症」及び「脂質異常症」との関連性を調べた結果、多変量解析では収縮期血圧が最も低い群 (<108mmHg) がその他の群より高血圧症を発症するリスクが低かった (OR:0.44, 95%CI:0.22-0.89)。また、拡張期血圧の平均値が最も高い群 (≤70mmHg) ではその他の群に比べて高血圧症 (OR:1.99, 95%CI:1.18-3.35)、脂質異常症 (OR:1.82, 95%CI:1.08-3.06) とともに発症するリスクが高かった。

さらに、これら4群において、妊娠時の血圧値が非妊娠時に比べてどのように推移しているか観察した。図1は収縮期血圧、拡張期血圧それぞれにおいて、妊娠月数(横軸)毎に、産褥一ヶ月検診での血圧値との差を算出し示している。この結果、収縮期血圧、拡張期血圧ともに妊娠中の血圧値が上昇するにしたがって、血圧の降下度が小さくもしくは妊娠中の血圧が上昇していることが観察された。

表4 4分位における妊娠中の血圧値とその後の「高血圧症」及び「脂質異常症」との関連性

	高血圧症				脂質異常症			
	単変量解析		多変量解析		単変量解析		多変量解析	
	OR(95% CI)	p	OR(95% CI)	p	OR(95% CI)	p	OR(95% CI)	p
Pregnancy SBP (mmHg)								
<108	0.37 (0.19-0.69)	0.002	0.44 (0.22-0.89)	0.022	0.70 (0.41-1.20)	0.197	0.97 (0.53-1.77)	0.924
108-113	1.22 (0.75-1.99)	0.421	0.98 (0.56-1.70)	0.935	0.92 (0.55-1.53)	0.730	0.75 (0.42-1.32)	0.319
114-118	1.28 (0.79-2.08)	0.322	1.54 (0.89-2.67)	0.120	0.83 (0.49-1.41)	0.490	0.87 (0.49-1.54)	0.621
≤119	1.41 (0.87-2.28)	0.159	1.22 (0.71-2.08)	0.479	1.75 (1.09-2.80)	0.021	1.52 (0.89-2.57)	0.122
Pregnancy DBP (mmHg)								
<61	0.67 (0.39-1.15)	0.148	0.72 (0.39-1.31)	0.276	0.54 (0.31-0.96)	0.037	0.56 (0.30-1.04)	0.068
61-65	0.64 (0.37-1.11)	0.115	0.62 (0.34-1.13)	0.115	0.83 (0.49-1.41)	0.490	0.85 (0.48-1.51)	0.586
66-69	1.03 (0.63-1.70)	0.898	1.00 (0.57-1.75)	0.997	1.07 (0.65-1.77)	0.796	1.01 (0.58-1.76)	0.976
≤70	1.20 (1.25-3.18)	0.004	1.99 (1.18-3.35)	0.010	1.85 (1.16-2.96)	0.010	1.82 (1.08-3.06)	0.024

図1 妊娠時と非妊時の血圧値の差



【考 察】

今回の解析結果から、妊娠中の血圧値、特に拡張期血圧値は多変量解析においても将来の高血圧症および脂質異常症の発症と有意に関連していたが、非妊娠時の血圧値では多変量解析で有意な関連性はみられなかった。このことは、妊娠時の血圧値がその後の心血管発症リスクを反映し、妊娠という負荷によって顕在化された可能性を示唆している。

また、妊娠中の血圧値で4群に分け、非妊娠時との血圧値の変化を観察した結果では、妊娠中の血圧値が低いほど、血圧がより低下していることが観察された。一般的に妊娠中は循環血液量が約1.3~1.5倍に増加するにも関わらず、収縮期血圧、拡張期血圧ともに低下することが確認されている。この機所には、主に末梢血管抵抗の低下と動脈壁コンプライアンスの上昇が関与している。今回の結果から、この妊娠中の血圧調節能には妊娠高血圧症候群を除いてもなお、固体差が大きく存在し、これが将来の心血管疾患との関連性に関与している可能性がある。すなわち、妊娠中に血圧を低下させ、循環動態の変化に適応できない集団が、将来高率に心血管疾患を発症すると考えられる。その具体的な機所については、今回の解析からは明らかにすることはできなかったが、生活習慣がまだ大きく関与していない年齢を考慮すると遺伝的な素因が関連している可能性がある。この場合、家族歴が妊娠中の血圧値と大きく関与している可能性が挙げられるが、今回の調査では家族歴のデータを収集していなかったため、解析を行うことができなかった。

【今後の研究課題】

本研究の今後の課題としては、さらに研究を継続して解析対象者を増やし、解析の精度を高めること、家族歴を聴取し遺伝的素因の関連性を検討すること、生理学検査や血液検査によって得られる他のパラメーターも含めて検討することなどが挙げられる。

母子手帳を回収することによって得られた今回の結果をもとに、今後も多角的に妊娠中の血圧値とその後の心血管疾患との関連性について検討を深める必要がある。最終的には、心血管疾患高リスク群と判定する妊娠中の血圧値のカットオフ値を定め、高リスク群を継続的に医療機関で経過観察し、疾患の早期発見及び早期医療介入することで多くの女性の健康寿命延長に貢献することを目標とする。

- 1) Smith, G.C., J.P. Pell, and D. Walsh, *Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births*. Lancet, 2001. 357 (9273) : p. 2002-6.
- 2) Bellamy, L., et al., *Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2007. 335 (7627) : p. 974.
- 3) Mannisto, T., et al., *Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk*. Circulation, 2013. 127 (6) : p. 681-90.
- 4) Irgens, H.U., et al., *Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study*. BMJ, 2001. 323 (7323) : p. 1213-7.
- 5) Sattar, N. and I.A. Greer, *Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?* BMJ, 2002. 325 (7356) : p. 157-60.
- 6) Wilson, B.J., et al., *Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study*. BMJ, 2003. 326 (7394) : p. 845.
- 7) Fraser, A., et al., *Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children*. Circulation, 2012. 125 (11) : p. 1367-80.
- 8) Skjaerven, R., et al., *Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study*. BMJ, 2012. 345: p. e7677.